

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Г.И. Наумова¹, М.Л. Климова²,
О.И. Прусакова³

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОРИГИНАЛЬНЫХ И ГЕНЕРИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В ЭПИЛЕПТОЛОГИИ. ЗА И ПРОТИВ...

Витебский областной
диагностический центр¹,
Филиал № 1 ГУЗ ВГЦКБ, г. Витебск²,
Витебский государственный
медицинский университет³

По мнению экспертов ВОЗ, «ни одна страна мира не имеет достаточно средств чтобы удовлетворить все потребности здравоохранения» [1], в связи с чем проблема рационального использования лекарственных средств является одной из наиболее актуальных.

Эпилепсия - хроническое заболевание, которым страдает около 1% всего населения. Благодаря приему противоэпилептических средств (ПЭС), иногда пожизненному, удается достичь контроля над припадками у 70% пациентов и обеспечить им достаточно высокое качество жизни. Однако, это сопряжено с существенными материальными затратами на лекарственное обеспечение этих пациентов, что подталкивает органы здравоохранения искать пути снижения расходов за счет замены оригинальных средств на их производные (генерики, дженерики), которые в последние годы на рынке лекарственных средств наряду с оригинальными имеются в большом количестве. На российском фарма-

цевтическом рынке доля генериков составляет от 78 до 95% [2], до 90% в Украине, в Италии – 75%, Словакии – 66%, Польше – 61%, Венгрии – 55%, Канаде – 50%, Германии – 35%, США – 25% [3], Японии – 10%. На рынке Республики Беларусь из зарегистрированных зарубежных лекарственных средств по данным на март 2007 года – 78% [4]. В Великобритании в 2002 году доля генериков составила 53% от всех выписанных ЛС, в то же время их стоимость – всего 20% от общих затрат на приобретение лекарственных средств [5].

Оригинальное инновационное ЛС – это лекарственное средство, которое отличается от всех ранее зарегистрированных лекарственных средств фармакологическим активным действующим веществом или комбинацией таких веществ [6]. Такие лекарственные средства проходят полный цикл доклинических и клинических испытаний, их активные ингредиенты защищены патентом на определенный срок.

Генерическое ЛС (родовое) – это лекарственное средство, содержащее одно и то же лекарственное вещество в одинаковой дозе и в той же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, являющиеся биоэквивалентным с оригинальным, производящееся без лицензии от компании, владеющей оригинальным лекарственным средством и реализующееся после истечения срока патента или других эксклюзивных прав на оригинальное лекарственное средство.

Таблица 1 - Срок действия патентов на новые противоэпилептические средства в странах Евросоюза [5]

Лекарственное средство (МНН)*	Оригинальное лекарственное средство (компания)	Срок окончания патента
Ламотриджин	Ламиктал (GSK)	Истек
Габапентин	Нейронтин (Pfizer)	Истек
Топирамат	Топамакс (Janssen-Cilag)	2009
Леветирацетам	Кеппра (UCB)	2010
Прегабалин	Лурика (Pfizer)	2015
Зонисамид	Заронтин (Eisai)	2015

*Примечание. МНН – международное непатентованное наименование.

В Великобритании через 4 года после окончания срока действия патента на оригинальное лекарственное средство генерики составляют около половины всех продаваемых на рынке ЛС, а разница в стоимости оригинального средства и его версий в виде генериков достигает 80% [5].

В среднем на разработку оригинального ЛС требуется около 20 лет, и фармацевтические компании вкладывают в нее значительные средства. Для компенсации этих затрат разработчики поддерживают более высокие цены на вновь синтезированные лекарственные средства. По истечении срока действия патента любая фармацевтическая компания может приобрести право на производство собственной версии оригинального ЛС – иными словами, создать генерик. Обычно генерик допускается в обращение по истечении срока патентной защиты оригинального ЛС на основании оценки регистрационного досье сокращенного объема и данных о биоэквивалентности.

Формальные требования к производству генериков и оригинальных лекарственных средств должны быть сходными и соответствовать принципам и правилам надлежащей производственной практики Good Manufacture Practice (GMP). Эти требования ВОЗ к производству лекарственных средств регламентируют жесткие стандарты производственных помещений, оборудования, сырья, характеристик персонала, методов контроля, что, в конечном счете, гарантирует достаточное качество продукции. Производить генерики выгоднее, чем оригинальные средства, поскольку треть средств, затрачиваемых на разработку нового инновационного продукта, приходится на доклинические и клинические испытания, каковых производящая генерик фирма не проводит. Поэтому генерик всегда дешевле.

Понятие эквивалентности (аналогичности) лекарственных средств является одним из важнейших в лекарственной терапии. В настоящее время выделяют три вида эквивалентности: фармацевтическую, биологическую и терапевтическую.

Фармацевтически эквивалентные лекарственные средства содержат одина-

ковое количество одного и того же активного вещества (или веществ) в одной и той же лекарственной форме, соответствуют одним и тем же сопоставимым стандартам и применяются одинаковым способом [6].

Лекарственные средства биологически эквивалентны, если они фармацевтически эквивалентны (или они фармацевтически альтернативны) и их биологическая доступность (скорость и степень доступности) после приема в одной и той же дозе похожи до такой степени, что можно предполагать, что их терапевтические эффекты и показатели безопасности будут по существу одинаковы [6].

Биоэквивалентность изучают на добровольцах; реже, в особых условиях, – на больных или животных (по этическим соображениям).

Лекарственное средство является терапевтически эквивалентным другому средству, если оно содержит ту же активную субстанцию или терапевтически активный компонент и клинически проявляет такую же эффективность и безопасность, как и ЛС, эффективность и безопасность которого установлена. Для доказательства терапевтической эквивалентности требуется проведение клинических испытаний и сравнительных клинических исследований оригинального средства и генерика на больных, а также изучение профиля безопасности генерика.

Лишь наличие полной информации о соблюдении требований GMP при производстве генерика, его фармакокинетическая и терапевтическая эквивалентность при сравнении с оригинальным средством делают обоснованным поиск фармакоэкономических преимуществ генерика.

В настоящее время стандартное определение «сходства», или эквивалентности, между генериками и оригинальными ЛС является недостаточно строгим по отношению к ПЭС. Известно, что противоэпилептические средства имеют узкое «терапевтическое окно». Это связано с тем, что большинство классических ПЭС имеют сложную фармакокинетику и серьезные дозозависимые побочные эффекты. Поэтому изменение дозы может потребоваться уже при 5-10% изменении клинической

эффективности ЛС (недостаточный контроль судорог или проявления токсичности) [5]. Но с точки зрения производителей ЛС их «сходство» обычно ограничивается биодоступностью, а доказательств эквивалентности клинической эффективности от них никто не требует. Европейское Агентство по оценке медицинских препаратов рекомендует считать биоэквивалентными генерики и оригинальные ЛС в том случае, когда 90% доверительный интервал по ключевому параметру, площадь под фармакокинетической кривой в координатах «концентрация-время» (area under the drug concentration-time curve - AUC) лежит в пределах 80%-125% [7] (а для брендовых

форм ЛС $\pm 5\%$ [8]). Кроме этого критерия в последнее время используют и ряд других сравниваемых фармакокинетических параметров: максимальная концентрация (maximum concentration – C_{max}), T_{max} (время достижения максимальной концентрации), MRT (среднее время удержания) и некоторые другие параметры. Это означает, что биодоступность при замене одних генериков на другие может оказаться повышенной до 56% или сниженной на 36% [5]. Это наглядно продемонстрировано в работе по сравнительной фармакокинетике ЛС вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением [9] на рис. 1.

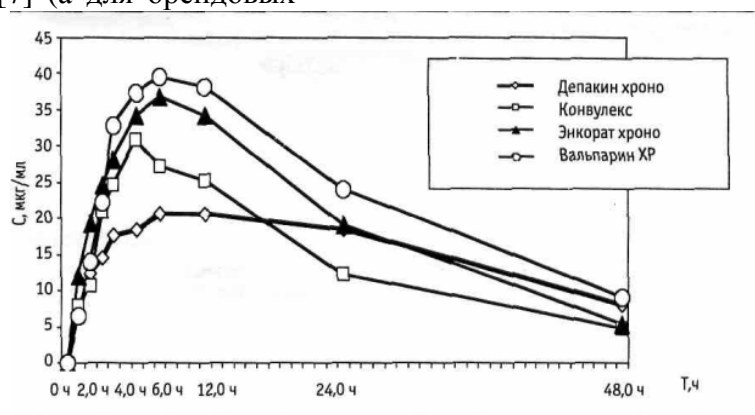


Рис.1. Динамика концентрации вальпроата в сыворотке крови добровольцев после первого перорального однократного приема 500 мг изучаемых средств (средние значения) [9]

Напротив, изменение биодоступности в пределах одного оригинального средства может быть очень незначительным. Следует также отметить, что исследования биоэквивалентности чаще проводятся на небольшом количестве здоровых волонтеров (около 20-30) с использованием однократной дозы ЛС [5-6], а не на больших группах пациентов, которые обычно болеют сопутствующими заболеваниями и могут одновременно получать другие ЛС, что сказывается на чистоте эксперимента. Это позволяет предполагать, что при замене оригинальных средств на их генерики возможно появление эффектов, не свойственных оригинальному ЛС.

В настоящее время биоэквивалентность генериков изучается относительно соответствующих оригинальных средств. В связи с этим возрастает вероятность то-

го, что различия биоэквивалентности генериков между собой могут выходить за пределы приемлемого уровня. Например, если генерик А, обеспечивающий пиковую концентрацию действующего вещества в плазме 124%, заменить на генерик В, обеспечивающий концентрацию 81% от рекомендуемой, оба они будут считаться биоэквивалентными по отношению к оригинальному средству. Однако концентрация генерика В в плазме крови составит лишь 65% от концентрации генерика А. Эффективность действующего начала препарата при замене генерика А на генерик В изменится довольно существенно. Вот почему для классов лекарственных средств, имеющих множественные разновидности генериков (а именно к ним относятся противоэпилептические средства), замена одного генерика на другой может быть сопряжена с более высоким риском, чем за-

мена оригинального средства на генерик и наоборот [10]. Примером могут быть результаты исследования на базе 40 амбулаторных центров (2285 пациентов, страдающих эпилепсией), в которых проблемы у пациентов при переводе с оригинального средства на генерическое у 68%, с генерика на оригинальное – 12%, с генерика на генерик -20% [3].

Расходы на лекарственные средства являются значительной частью общих затрат на оказание медицинской помощи (10-15% в развитых и до 30-40% в некоторых развивающихся странах). Они имеют столь большое значение, что с целью снижения затрат министерства здравоохранения и страховые компании в последние го-

ды стимулируют замену оригинальных средств на генерические [10]. С 1980-х гг. Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами (Food and Drug Administration - FDA) в США опубликовало «Оранжевую книгу». В этом легкодоступном документе, который можно найти в Интернете по адресу: <http://www.fda.gov/cder/ob/>, разъясняется политика FDA по генерикам и перечислены одобренные этой организацией лекарственные средства, в том числе и генерические. В "Оранжевой книге" приведены следующие данные по противоэпилептическим средствам (ЛС первой линии: карбамазепин и вальпроевая кислота) (таблица 2).

Таблица 2 – Перечень ПЭС первого выбора в "Оранжевой книге"

№ п/п	Действующее вещество	Лекарственная форма; способ применения	Дозировка	Торговое название	Фирма - производитель
1	2	3	4	5	6
021710	carbamazepine	капсулы, ретардная форма; пероральный	100мг	equetro	Shire
020712	carbamazepine	капсулы, ретардная форма; пероральный	100мг	carbatrol	Shire
021710	carbamazepine	капсулы, ретардная форма; пероральный	200мг	equetro	Shire
020712	carbamazepine	капсулы, ретардная форма; пероральный	200мг	carbatrol	Shire
020712	carbamazepine	капсулы, ретардная форма; пероральный	300мг	carbatrol	Shire
021710	carbamazepine	капсулы, ретардная форма; пероральный	300мг	equetro	Shire
075714	carbamazepine	суспензия; пероральный	100мг/5ml	carbamazepine	Morton grove
018927	carbamazepine	суспензия; пероральный	100мг/5ml	tegretol	Novartis
076729	carbamazepine	суспензия; пероральный	100мг/5ml	teril	Taro
071940	carbamazepine	жевательные таблетки; пероральный	100мг	carbamazepine	Cadista pharms
075712	carbamazepine	жевательные таблетки; пероральный	100мг	carbamazepine	Caraco
018281	carbamazepine	жевательные таблетки; пероральный	100мг	tegretol	Novartis
075687	carbamazepine	жевательные таблетки; пероральный	100мг	carbamazepine	Taro pharm inds
075687	carbamazepine	жевательные таблетки; пероральный	200мг	carbamazepine	Taro pharm inds
073524	carbamazepine	жевательные таблетки; пероральный	100мг	epitol	Teva
020234	carbamazepine	таблетки, ретардная форма; пероральный	100мг	tegretol-xr	Novartis

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
020234	carbamazepine	таблетки, ретардная форма; пероральный	200мг	tegretol-xr	Novartis
020234	carbamazepine	таблетки, ретардная форма; пероральный	400мг	tegretol-xr	Novartis
071696	carbamazepine	таблетки; пероральный	200мг	carbamazepine	Actavis elizabeth
075948	carbamazepine	таблетки; пероральный	200мг	carbamazepine	Apotex inc
077272	carbamazepine	таблетки; пероральный	100мг	carbamazepine	Caraco
077272	carbamazepine	таблетки; пероральный	200мг	carbamazepine	Caraco
077272	carbamazepine	таблетки; пероральный	300мг	carbamazepine	Caraco
077272	carbamazepine	таблетки; пероральный	400мг	carbamazepine	Caraco
070231	carbamazepine	таблетки; пероральный	200мг	carbamazepine	Inwood labs
016608	carbamazepine	таблетки; пероральный	200мг	tegretol	Novartis
071479	carbamazepine	таблетки; пероральный	200мг	carbamazepine	Pliva
074649	carbamazepine	таблетки; пероральный	200мг	carbamazepine	Taro
076525	carbamazepine	таблетки; пероральный	200мг	teril	Taro
070541	carbamazepine	таблетки; пероральный	200мг	epitol	Teva
018081	valproic acid	капсулы; пероральный	250мг	depakene	Abbott
073484	valproic acid	капсулы; пероральный	250мг	valproic acid	Banner pharmacaps
073229	valproic acid	капсулы; пероральный	250мг	valproic acid	Scherer rp
070631	valproic acid	капсулы; пероральный	250мг	valproic acid	Usl pharma
077960	valproic acid	раствор; пероральный	250мг/5ml	valproic acid	Vintage
018082	valproic acid	сироп; пероральный	250мг/5ml	depakene	Abbott
077105	valproic acid	сироп; пероральный	250мг/5ml	valproic acid	Apotex inc
074060	valproic acid	сироп; пероральный	250мг/5ml	valproic acid	High tech pharma
070868	valproic acid	сироп; пероральный	250мг/5ml	myproic acid	Morton grove
075379	valproic acid	сироп; пероральный	250мг/5ml	valproic acid	Pharm assoc
073178	valproic acid	сироп; пероральный	250мг/5ml	valproic acid	Teva pharms
075782	valproic acid	сироп; пероральный	250мг/5ml	valproic acid	Udl

Примечание. На территории Республики Беларусь не зарегистрирован ни один из данных генериков.

FDA заявляет, что вероятность того, что генерик, не в полной мере эквивалентный оригинальному средству, будет разрешен к применению, составляет не более 5%.

Оригинальные и генерические ПЭС, зарегистрированные на территории Республики Беларусь, представлены в таблице 3.

Таблица 3 – ПЭС, зарегистрированные в Республике Беларусь

№ п/п	Действующее вещество	Лекарственная форма; способ применения	Дозировка	Торговое название	Фирма- производитель
1.	carbamazepine	капсулы, ретардная форма; пероральный	200, 400	Зептол	Сан Фармасьютикалс Лтд, Индия
2.	carbamazepine	капсулы; пероральный	200	Зептол	Сан Фармасьютикалс Лтд, Индия
3.	carbamazepine	капсулы, пероральный	200	Мелепсин	Седико (Южно-Египетское фармпредприятие)
4.	carbamazepine	капсулы, ретардная форма; пероральный	200, 400	Финлепсин	AWD, Германия
5.	carbamazepine	капсулы, ретардная форма; пероральный	150, 300, 600	Тимонил	Деситин Арциаймиттель ГмбХ
6.	carbamazepine	капсулы, пероральный	200	Тимонил	Деситин Арциаймиттель ГмбХ
7.	carbamazepine	капсулы, пероральный	200	Тавер	Медохими, Кипр
8.	carbamazepine	капсулы, пероральный	200	Карбамазепин LPH	Лабормед Фарма, Румыния
9.	valproic acid	капсулы; пероральный	500	Вальпарин ХР	Торрент Фармасьютикалс Лтд, Индия
10.	valproic acid	капсулы; ретардная форма, пероральный	300, 500	Депакин-Хроно*	Санофи-Авентис, Франция
11.	valproic acid	сироп; пероральный	57 мг/1 мл	Депакин-Сироп*	Санофи-Авентис, Франция
12.	valproic acid	сироп; пероральный	200 мг/5 мл	Вальнат	Фармтехнология, РБ
13.	valproic acid	сироп; пероральный	300 мг/5 мл	Орфирил	Деситин Арциаймиттель ГмбХ
14.	valproic acid	капсулы; ретардная форма, пероральный	300, 600	Орфирил	Деситин Арциаймиттель ГмбХ
15.	valproic acid	капсулы; пероральный	150, 300	Орфирил	Деситин Арциаймиттель ГмбХ
16.	valproic acid	капсулы; пероральный	200, 300	Энкорат	Сан Фармасьютикалс Лтд, Индия
17.	valproic acid	капсулы; ретардная форма, пероральный	200, 300, 500	Энкорат-Хроно	Сан Фармасьютикалс Лтд, Индия

* - Оригинальное средство.

Данных по взаимозаменяемости лекарственных средств (взаимозаменяемое лекарственное средство терапевтически эквивалентно эталонному лекарственному средству), зарегистрированных в Республике Беларусь, мы не нашли.

В Кохрановской библиотеке (www.cochrane.ru) или в рекомендательной базе данных Clinical Evidence (www.clinicalevidence.com) (последняя поддерживается Британским медицинским журналом и доступна бесплатно через Интернет) есть данные о терапевтической эквивалентности производимых в настоящее время генериков.

Согласно данным ВОЗ (1985), рациональное использование лекарственных средств подразумевает, что: «Пациенты получают лекарственное средство согласно клиническим показаниям, в дозах, отвечающих их индивидуальным потребностям, на протяжении необходимого времени и по самой низкой стоимости, как для них самих, так и для общества» [1].

Рассмотрим некоторые аспекты замены оригинальных ПЭС на генерики.

Во-первых, ЛС могут выглядеть по-разному. Но даже если они выпускаются в виде одинаковых лекарственных форм (например: таблетки), при импорте из различных стран они могут иметь различную упаковку и разные названия, что ведет к путанице и особенно важно для пациентов, страдающих эпилепсией, с вязким типом психической деятельности. В литературе описаны случаи отравления противоэпилептическими средствами, когда пациенты принимали генерики вместе с отличающимися от них по внешнему виду оригинальными средствами (передозировка) [5].

Во-вторых, для больных эпилепсией повышение риска рецидива припадков и побочных эффектов может привести к серьезным социальным последствиям (лишение водительской лицензии в США, смена профиля работы, инвалидизация в результате полученной травмы и т.д.). До настоящего времени дать количественную оценку этого риска еще никому не удалось. [5].

В третьих, больные эпилепсией нуждаются в длительном, непрерывном ле-

чении, а фирмы-производители генериков часто меняют одни версии выпускаемых ЛС на другие, если это приносит им экономическую выгоду [5].

В-четвертых, цены на генерики могут изменяться довольно значительно. Например, в 1999 г. Великобритании стоимость курса противоэпилептического лечения генериками возросла на 45% в течение одного года [5].

В-пятых, около 2/3 врачей наблюдали рецидивы судорог у своих пациентов после замены оригинальных средств генериками [5].

В-шестых, при замене на генерик 15,8% врачей в Германии проводят мониторинг уровня препарата в крови [11] (а что можем сделать мы?).

В-седьмых, не следует недооценивать психологические последствия замены одного лекарственного средства на другое. В обзоре информации, полученной от врачей общей практики Великобритании, сообщается, что 7% пациентов, принимающих ПЭС, указывают на чувство тревоги, появившееся у них при изменении формы ЛС. В связи с этим после замены ЛС возросло число пациентов, отмечающих побочные эффекты. 32% из 1835 пациентов с эпилепсией, которым была произведена замена оригинального ПЭС на генерик или одного генерика на другой в течение предыдущего года, утверждали, что эта замена сопровождалась более частым обращением за неотложной медицинской помощью или появлением побочных эффектов ЛС [10]. В многонациональном обзоре, основанном на опросах по телефону с участием 974 пациентов и 435 врачей, обнаружено, что 23% пациентов считают, что замена ПЭС генериками может привести к рецидиву судорог, и 27% врачей утверждали, что они наблюдали пациентов с такими рецидивами. В статье [10] подчеркивается, что у 58% пациентов отмечалось чувство дискомфорта в период замены ЛС, а 31% врачей отмечали чувство дискомфорта, назначая ПЭП-генерики.

Надо сказать, что попытки принудительно заменить оригинальные средства на генерики при лечении эпилепсии уже предпринимались. Вот их результаты.

1. В фармакоэкономическом исследовании, проведенном в Испании, показано, что при замене оригинального карбамазепина на генерик у 9% больных эпилепсией экономии финансовых средств не получено. Теоретически стоимость лечения одного пациента могла по расчетным данным снизиться на 38 Евро по сравнению со стоимостью лечения всех этих пациентов оригинальным карбамазепином. Однако, общие издержки здравоохранения в масштабах страны выросли до 2 748 000 Евро, в основном за счет необходимости дополнительных консультаций и госпитализаций в связи с рецидивами припадков [10].

2. При опросе 301 невролога, проведенном в США, установлено, что 81% из них наблюдали повышение частоты припадков (67,8%) или появление побочных эффектов (56,0%) после замены оригинального ПЭС аналогичным генериком. Все это потребовало более частых консультаций, госпитализаций, лечения в отделениях реанимации и в итоге привело к дополнительным затратам финансовых средств на сумму 675 004\$, преимущественно за счет стоимости госпитализаций [10].

3. В другом крупнейшем исследовании-обзоре, проведенном к настоящему времени, у 10,8% пациентов из 251, которым оригинальные ПЭС были заменены на генерики, отмечены документально подтвержденные рецидивы припадков или токсическое действие ЛС, связанные с произведенной заменой [8].

4. В январе 2003 г. в провинции Онтарио (Канада) был проведен эксперимент по полной принудительной замене оригинальных ЛС Ламотриджина (Ламиктал, GlaxoSmithKline) и Депакина (Вальпроевая кислота, Санофи-Авентис, Франция) на генерики. Возвращение к оригинальному ЛС осуществлялось только по медицинским показаниям, подтвержденным документально, и оценивалось независимой комиссией. Для группы сравнения взяли пациентов, которые получали статины и антидепрессанты. Сравнивалось количество возвратов к оригинальному средству по медицинским показаниям. Наибольший процент возврата к базовому оригиналь-

ному средству был отмечен в группе противосудорожных средств: 20,9% - для депакина и 13,0% для ламиктала по сравнению со статинами (1,5-2,9%). При этом даже в том случае, если пациенты продолжали принимать генерик, требовалось увеличение его дозы. По данным регрессионного анализа в начале приема дозу повышали на 15,4 мг в день ($p < 0,0001$) с последующим трендом повышения на 0,43 мг за месяц ($p < 0,0001$) в течение последующих 3 лет. Другими словами, повышение дозы ламотриджина-генерика производилось не только после замены им оригинального средства, но требовалось на протяжении всего времени исследования (в течение 3 лет). Это требование к повышению дозы ламотриджина-генерика также является фактором, который вносит свой вклад в существенное повышение стоимости при долгосрочном лечении, а также требует обязательного проведения контроля содержания противосудорожного средства в сыворотке крови [8].

5. Проблемы, возникающие при замене ПЭС [10].

Дополнительные консультации по телефону - 39%;

Дополнительные визиты к врачу - 30,8%;

Госпитализации - 21,7%;

Необходимость в неотложной медицинской помощи - 15,4%;

Межличностные проблемы в связи с недоверием к новому назначению врача - 15%;

Появление новых побочных эффектов - 10,8%;

Травмы - 3,8%;

Прочие (лишение водительской лицензии и/или работы, длительная госпитализация) - 5,2%.

Таким образом, при оценке реальных затрат системы здравоохранения по использованию того или иного лекарственного средства необходимо сопоставлять затраты на его приобретение как с сокращением расходов, так и с возможной дополнительной пользой для здоровья, то есть всего, что удалось получить в результате использования данного лекарственного средства. В нашем случае возникает необходимость в интерпретации расходов

на лекарственные средства в контексте суммарных (чистых) затрат для системы здравоохранения. С одной стороны: для покупки ЛС нужны средства, но их использование может сократить затраты в других областях. Так, покупка необходимых противоэпилептических средств может способствовать уменьшению:

- числа пациентов, нуждающихся в госпитализации (или сроков пребывания на больничной койке);
- количества вызовов врача скорой помощи;
- количества амбулаторных посещений невролога или психиатра;
- дополнительных затрат, связанных с определением ПЭС в крови, диагностики побочных реакций;
- затраты могут возрасти из-за развития побочных реакций – кратковременных и, в особенности, длительных [12].

Поэтому министерства здравоохранения различных стран исключили проти-

воэпилептические средства из общей политики рекомендаций по назначению генериков [10].

1. Американская академия неврологии рекомендует замену оригинальных средств на генерики производить только по медицинским (а не по экономическим) показаниям [8].

2. В 2002 г. немецкое отделение международной противоэпилептической лиги запретило принудительно менять ЛС первого выбора (карбамазепин и вальпроаты) на генерики у пациентов с контролируемыми припадками. В 2005 г. это же общество подтверждает запрет на замену ЛС первого выбора, а также дополнительно включает к ним новые ЛС габапентин и ламотриджин [11].

3. Ниже в таблице 4 приведены национальные руководства по назначению противоэпилептических средств-генериков [10].

Таблица 4 – Национальные руководства по назначению противоэпилептических генерических средств

Страна	Организация	Основные рекомендации
1	2	3
Англия и Уэльс	Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE)	Замена оригинального средства на генерик (в отношении ЛС, имеющих незначительные различия в степени абсорбции) может привести к значительным отличиям терапевтического эффекта Нет достаточного количества доказательств, для того чтобы дать четкие рекомендации по замене на генерики при лечении эпилепсии
Германия	Немецкое отделение Международной противоэпилептической лиги	Никогда не производить замену на генерики при хорошо контролируемой эпилепсии. Можно рассматривать возможность замены на более дешевый противоэпилептическое ЛС (ПЭС) при неконтролируемых судорогах. Можно рассматривать вопрос о назначении более дешевого средства при первичном назначении ПЭС. При замене оригинального средства на генерик необходимо контролировать уровень вещества в плазме крови При замене оригинального средства на генерик необходимо информировать пациента о возможном риске рецидива судорог.

Продолжение таблицы 4

1	2	3
Италия	Итальянское отделение Международной противоэпилептической лиги	При первичном назначении противоэпилептического лечения (начальная монотерапия, смена ЛС, политерапия) информировать пациента о наличии генериков. Если пациент уже лечился оригинальным ЛС, но полного контроля судорог достичь не удалось, замена на генерик может оказаться рациональной. Информировать пациента о составе и свойствах этих средств, а также о принципах регулирования их наличия в продаже. Если у пациента достигнут полный контроль над припадками, замена не рекомендуется.
Польша	Польское общество эпилептологов	Больным эпилепсией замена ЛС не рекомендуется в связи с повышенным риском рецидива припадков. Фармаколог не имеет права заменять оригинальное средство без согласия лечащего врача, а лечащий врач должен информировать больного о возможных последствиях.
Шотландия	Шотландская сеть междисциплинарных Руководств	Противоэпилептические средства не являются взаимозаменяемыми, и замена на генерики не допускается.
Швеция	Шведское агентство по лекарственным средствам	При замене одних ПЭС на другие возрастает риск нестабильности контроля за припадками.
Нидерланды	WINap	Замена противоэпилептических средств на генерики повышает риск рецидива припадков. Можно заменять медленно высвобождающиеся формы ЛС.
	Нидерландское общество детских неврологов	Замена оригинальных ПЭС на генерики не допускается.
США	Американская ассоциация неврологов (1990)	Невозможно гарантировать безопасность пациентов и эффективность действия ПЭС при беспорядочной замене ЛС или при замене одного генерика на другой, если пациент принимает фенитоин или карбамазепин. Лечащий врач должен избегать замены одного ПЭС на другой кроме тех случаев, когда это необходимо по медицинским показаниям, особенно это касается карбамазепина и фенитоина. Необходимо также тщательно контролировать уровень ЛС в крови, если стало известно о его замене или врач подозревает об этом.
	Американская ассоциация неврологов (2006)	Американская ассоциация неврологов запрещает замену ПЭС при лечении эпилепсии на генерики без разрешения лечащего врача.
	Американский фонд эпилепсии	Как пациент, так и лечащий врач должны быть информированы о замене ЛС и необходимо получить их согласие до его замены, как в случае замены оригинального средства на генерик, так и при замене одного генерика на другой.

4. У пациентов, которым ПЭС назначается впервые, врач может выбирать между назначением оригинального средства или его альтернативы в виде генерика. Поскольку при эпилепсии требуется длительное лечение, возможно, на протяжении всей жизни, основная цель – обеспечить

непрерывность лечения (табл.5). Долгосрочный план лечения необходимо принимать, учитывая возможные смены форм ЛС в будущем (например, сиропа на таблетки у ребенка, когда он станет старше) или дозировки в случае неадекватного ответа на лечение [10].

Таблица 5 – Аспекты, которые следует принимать во внимание, назначая генерики различным группам пациентов с эпилепсией [10]

	Пациенты, которым впервые назначаются ПЭС	Пациенты, у которых достигнут адекватный контроль на принимаемом в настоящее время ПЭС	Пациенты с неконтролируемыми эпилептическими припадками на фоне ПЭС
Цель	Обеспечить непрерывность эффективного лечения	Свести к минимуму риск рецидива	Обеспечить устойчивый контроль над припадками
Возможные последствия	Смена форм ЛС Безопасность формообразующего вещества (наполнителя) Спокойствие врача	Риск рецидива Риск развития побочных эффектов Психологические аспекты Необходимость контроля (клинического и лабораторного)	Смена форм ЛС Безопасность формообразующего вещества (наполнителя) Спокойствие врача

5. Тем пациентам, у которых достигнут хороший контроль над припадками, независимо от того, принимают ли они оригинальные ПЭС или генерики, в большинстве практических руководств не рекомендуется менять одно ЛС на другое. Кроме возобновления припадков в этом случае возможны и другие нежелательные последствия: 1) необходимость неотложной медицинской помощи; 2) побочные эффекты; 3) изменение режима приема; 4) ошибки и 5) психологические аспекты [10].

6. Существуют группы пациентов (таблица 6), подвергающихся повышенному риску при замене оригинального лекарственного средства на генерик [10].

До настоящего времени практически не существует доказательной базы данных по использованию генериков, за исключением одного небольшого рандомизированного двойного слепого, перекрестно-контролируемого исследования Oles в 1992 г., в котором сравнивается фарма-

кокинетика и терапевтическая эквивалентность оригинального карбамазепина и его генерика. Oles исследовал группу из 40 пациентов, которые принимали генерик свыше 90 дней. 20 человек до этого имели контролируемую эпилепсию, а остальные – фармакорезистентную. В первой группе судороги не возобновились, во второй группе повышение частоты припадков было статистически недостоверным [11].

В русскоязычной литературе есть два исследования, на которые ссылаются многие специалисты. Результаты первого опубликованы в 2002 году «Клинико-экономическая эффективность лечения больных с эпилепсией» [13]. В статье соотношение стоимости и эффективности (CEA) и/или стоимости и полезности (CUA) приведены по следующим ЛС: тегретол, финлепсин, депакин 300, депакин-хроно. Заключение дословно звучит следующим образом: «Полученные данные показывают, что при включении карбамазепинов или вальпроатов в монотерапию и

при подборе доз у всех пациентов снизилась тяжесть и частота припадков, увеличился процент ремиссий и показатели качества жизни. Показатели «стоимости / эффективности» и «стоимости / полезности» были наилучшими в группе карбама-

зепинов – у финлепсина (генерик! – прим. авт.), а в группе вальпроатов – у депакин-хроно (сравнивались 2 оригинальных средства: депакин 300 и депакин-хроно! – прим. авт.)».

Таблица 6 – Подгруппы пациентов, подвергающихся повышенному риску при замене оригинального лекарственного средства на генерик

Группа пациентов	Возможные последствия
Дети	Доступные формы ЛС Нет данных по биоэквивалентности
Пожилые пациенты	Доступные формы ЛС Нет данных по биоэквивалентности
Нарушение функции печени и почек	Нет данных по биоэквивалентности
Лица, злоупотребляющие алкоголем, и курильщики	Риск нарушения биоэквивалентности
Женщины детородного возраста	Взаимодействие с оральными контрацептивами Нет данных по биоэквивалентности у беременных
Сопутствующие заболевания	Риск развития побочных эффектов
Прием нескольких лекарственных средств	Риск взаимодействия между различными лекарственными средствами
Когнитивные нарушения	Нерегулярный прием ПЭС

Вторая статья – «Использование вальпроатов-дженериков (энкорат-хроно) в лечении больных эпилепсией» [14]. В этом исследовании при лечении 36 больных эпилепсией 12 человек перевели с приема депакин-энтерика и хроно на энкорат-хроно, причем у одного пациента (8,3%) пришлось вернуться на депакин-хроно из-за учащения комплексных парциальных припадков, в связи с чем сделан вывод о том, что «энкорат-хроно является удачно синтезированной пролонгированной формой антиэпилептического средства, терапевтически эквивалентной воспроизведенной копией депакина-хроно. Он позволяет достичь максимального, идентичного оригинальному средству контроля припадков, вызывает минимальное количество побочных эффектов, уменьшает стоимость лечения и существенно повышает качество жизни больных. ЛС может быть рекомендовано для лечения разных видов припадков в форме моно- и политерапии, а также при переводе больных с приема оригинальных вальпроатов». С нашей точки

зрения, эти исследования не соответствуют критериям доказательной медицины и не могут служить доказательной базой при сравнении оригинальных средств и генериков.

Итак, первый закон клинко-экономического анализа вполне согласуется с древнеримской поговоркой: «Bis dat, qui cito dat» (скупой платит дважды), да и второй тоже: «Ex parvus saepe magnarum rerum momenta pendent» (исход крупных дел часто зависит от мелочей). Это означает, что оценка риска-выгоды при замене оригинального средства на генерик может существенно различаться с точки зрения чиновников здравоохранения и отдельного человека, для которого последствия рецидива припадков могут оказаться катастрофическими, даже если такие случаи будут достаточно редкими [10] – это также один из парадоксов клинко-экономического анализа.

Поэтому врачи, наблюдающие пациентов с рецидивом судорог или побочными эффектами на фоне замены ориги-

нального противосудорожного средства генериком, должны приложить все усилия к тому, чтобы получить наиболее полные данные, включая:

- уровень противосудорожного средства в крови в момент рецидива судорог или появления побочных эффектов;
- должный уровень ПЭС в крови (желательно определять его в то же время дня и в той же лаборатории), измеренный, как только состояния пациента станет стабильным на фоне приема оригинального ПЭС (или изначально применявшегося генерика);
- лаборатория должна быть сертифицированной;
- возвращение к ПЭС-генерику в будущем (по желанию пациента). Должный уровень противосудорожного средства в крови необходимо определять по прошествии, по крайней мере, 5 периодов полувыведения. Лишь после этого, чтобы свести к минимуму риск повторного рецидива припадков или побочного действия генерика, можно вернуться к первоначальному средству [7].

Эти данные необходимо отправлять в FDA по адресу: <http://www.fda.gov/med-watch/>, что обычно занимает всего 20-40 мин.

В Республике Беларусь согласно инструкции по «Организации выявления, сбора и анализа информации о побочных реакциях лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» (регистрационный номер 91-0603 от 01.12.2003 года) данные по недостаточной эффективности генерика, появлению побочных эффектов или осложнений необходимо регистрировать в УП "Центре экспертиз и испытаний в здравоохранении". Это особенно актуально для средств-генериков, фирмы-производители которых, как правило, не проводят постмаркетинговые исследования и не обязаны представлять данные о терапевтической эквивалентности оригинальным средствам [6].

Однако не следует забывать, что если бы не было генериков:

- не было бы конкуренции и отсутствовал бы рычаг давления, заставляющий

компании выводить новые средства, не имеющие конкурентов в течение многих лет [15]. Так, комиссия Европейского Союза (ЕС) по внутреннему фармацевтическому рынку в рамках сообщества в своем специальном докладе о состоянии данной сферы в 1998 г. (COM(98)558 final), в рекомендациях по специальным мероприятиям по развитию и регулированию фармацевтического рынка отметила желательность стимулирования производства ЛС – генериков [16];

- в развивающихся странах с ограниченными материальными ресурсами не расширился бы доступ к новейшим средствам, которые в ряде случаев обладают лучшей переносимостью и большей эффективностью, чем старые противосудорожные средства [2]. Недаром Всемирная организация здравоохранения рекомендует развивающимся государствам и прочим странам с дефицитом бюджета здравоохранения прибегать к этому спасительному средству [16]. Удачным примером на нашем рынке может служить специфическое средство для лечения мигрени Сумамигрен (суматриптан, Polpharma) – генерическое средство Имигран (суматриптан, GlaxoSmithKline).

Исходя из вышеизложенного, перед тем как вводить радикальные изменения в лечении эпилепсии, необходимо установить безопасность использования самого дешевого из возможных генериков в клинически релевантных, рандомизированных контролируемых исследованиях, имеющих статистическую достоверность. Необходимо подтвердить, что наблюдаемые риски оправданы достоверной и существенной экономией расходов. Подобные исследования обычно финансируются теми, кто заинтересован в получении финансовой выгоды от использования генериков, включая самих производителей генериков. Но есть и другой выход, инновационный: наша фарминдустрия должна соответствовать требованиям GMP и сама обеспечивать потребность внутреннего рынка в генерических средствах (при полном соблюдении норм Всемирной торговой организации (ВТО) и Международной конференции по гармонизации технических требо-

ваний к регистрации лекарственных средств для человека (ICH). Т.е. рынок должен быть открыт и при регистрации необходимо оценивать качество, эффективность и безопасность лекарственных средств, а не насыщенность рынка, не создавая искусственных внутренних барьеров. И пусть победит лучший – здоровье нации от этого только выиграет, а добросовестные производители генерических средств займут свое достойное место на фармацевтическом рынке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Promoting rational use of medicines: core components (WHO/EDM/2002.3).
2. Белоусов, Ю.Б. Дженерики и бренды: pro et contra. // Ю.Б. Белоусов, С.К. Зырянов // Качественная клиническая практика. – М. 2003; 2: С. 1-5.
3. Белоусов, Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии / Ю.Б. Белоусов // Ремедиум. Спецвыпуск. Юбилейный – 2005. – С. 175-179.
4. Годовальников, Г.В. Государственная регистрация лекарственных средств как действенный механизм защиты инноваций в Республике Беларусь / Г.В. Годовальников // Новости экспертизы и регистрации. – 2007. – №4 (28) – С. 16-19.
5. Dominic C Ytfney. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments / Dominic C Ytfney, Joseremir W Sander // Lancet Neurol. – 2007. – Vol 6, May. – P. 465-468.
6. Государственная фармакопея Республики Беларусь т.1. / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. Г.В. Годовальникова. – Минск, Минский государственный ПТК полиграфия, 2006. С. 580-595.
7. Michel J. Berg. What's the problem with generic antiepileptic drugs? / Michel J. Berg. // J.Neurology. – 2007. – № 68. April 17 – P.1245-1246.
8. Frederick Andermann, Mei Sheng Duh, Antoine Gosselin, and Perre Emmanuel Paradis. Compulsory Generic Switching of Antiepileptic Drugs: High Switchback Rates to Branded Compounds Compared with Other Drug Classes. // Epilepsia. – 2007. – № 48(3) – P. 464-469.
9. Соколов, Ф.В. Сравнительная фармакокинетика препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением / Ф.В. Соколов, Ю.Б. Белоусов, И.Ф. Тищенко // Ремедиум. – 2006. – Октябрь. – С. 26-31.
10. Krämer, G. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs / G.Krämer [и др.] // Epilepsy & Behavior. – 2007.
11. Letters/commentary. Experience with Generic Drugs in Epilepsy Patients: an Electronic Survey of members of the German, Austrian and Swiss Branches of the ILAE. // Epilepsia. – 2007. – Vol.48, №.3. – P.609-611.
12. Введение в исследование потребления лекарственных средств. Перевод Ф.Г.Снегирев. / под ред. А.Л. Спасокукоцкий // Украинський часопис. – 2004. – №3 (41) V/VI – С. 49-68.
13. Белоусов, Ю.Б. Клинико-экономическая оценка эффективности лечения больных с эпилепсией. / Белоусов Ю.Б. [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2002. – № 3. – С. 1-8.
14. Громов, С.А. Использование вальпроатов-дженериков (энкорат-хроно) в лечении больных эпилепсией. / С.А. Громов, С.Д. Табулина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2005. – № 105:4. – С. 22-26.
15. Герасимов, В.Б. К вопросу о перерегистрации лекарственных средств / В.Б. Герасимов, Е.В. Стасяк, С.В. Лукьянов // Ремедиум. – 2005. – Спецвыпуск, Юбилейный. – С. 99-102.
16. Вольская, Е. Сила и слабость дженериков: Российский рынок воспроизведенных препаратов / Е. Вольская, Л. Коквин // Ремедиум. – 2005. – Спецвыпуск, Юбилейный. – С. 180-183.

Поступила 16.11.2007
